

6. Den Heijer M., Roserdaal F.R., Blow H.J. et al Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis: *Thromb.Haemost.*, 1998; Dec.; 80(6): 874-877.
7. Bolander-Gouaille K. Focus on homocysteine and its metabolism. // 2002. - P. 35-39
8. Verhoef P., Meleady R., Daly L.E. et al. Homocysteine, vitamin status and risk vascular disease // *Europ Heart J.*- 1999.- Vol.20.- P.1234-1244.
9. Ванин А.Ф. Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах. // *Биохимия*; 1998; 63; №7: 924-38.
10. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adult at risk of atherosclerosis. *Lancet*; 1992; 340: 1111-15.
11. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function and atherosclerosis: a review. *Clin. Cardiol.* 1997; 20: 426-32.
12. Böger R.H. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research*; 2003(59): 824-833.
13. Böger R.H. When the endothelium cannot say "No" anymore. ADMA, an endogenous inhibitor of NO synthase, promotes cardiovascular disease. *Europ. Heart J.*, 2003; 24: 1901-1902.
14. Lu Tse-Min, Ding Yu-An, Lin Shing-Jong et al. Plasma levels of asymmetrical dimethylarginine and adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Europ. Heart J.*, 2003 24: 1952-1959.

## МНОЖЕСТВЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РЕЛАКСИИ ЭНДОТЕЛИАЛИЙЗАВИСИМОЙ РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА СОСУДОВ. ЭНДОТЕЛИЙЗАВИСИМАЯ ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЯ

Солодков А.П., Лазуко С.С.

*Государственный медицинский университет, г.Витебск*

In present time some proofs of universal mechanism which lets to explain most problems being the sequences of EDHF and observing in all blood vessels and kinds of animals have been received .

Phenomena of endothelium-dependent hyperpolarization according which: 1. in membrane of endotheliocyte SK ca and/or IK ca channels have been activated: 2. endothelial vasorelaxing substances have been released. All these phenomena have been occurred due to the increasing of intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration and as a result of it hyperpolarization of endothelial and smooth muscular cells have appeared step by step.

The character of potassium channels activation and conduction increasing in gap junction may depend on the kind of tissue and endothelial cytochrom P450 monoxidase.

Through myoendothelial gap junction endothelial hyperpolarization expands on smooth muscular cells, especially in blood beds where these 2 types of cells forms syncytium.

More over K ions, going through opened SK Ca and IK Ca channels may evoke hyperpolarization of smooth muscular cells, activating KIR channels and / IK Ca channels.

All these mechanisms may work simultaneously, successively and energetically.

The correlation of different mechanisms depends on the different parameters including the state of smooth muscular cells, myoendothelial gap junction, the level of expression of isoforms cytochrom P450 monoxidase., Kir and Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATP-ase.

Регуляция величины артериального давления и потока крови осуществляется благодаря интегральному взаимодействию рефлекторного, гуморального и локального механизмов регуляции тонуса сосудов. Тонус сосудов представляет собой баланс между сокращением и расслаблением гладких мышц, стенок кровеносных сосудов. В пионерской работе R. Furchgott и J.Zavadzki в 1980 г. было показано, что эндотелий вносит существенный вклад в снижение сосудистого тонуса. В 1984 г. Болтон и др. впервые показали, что стимуляция эндотелия сосудов вызывает гиперполяризацию и расслабление гладкой мышцы мезентериальной артерии морской свинки. В тоже время, эндотелиальный NO способен гиперполяризовать гладкую мышцу лишь в некоторых сосудах. Позже стало очевидным, что подобную гиперполяризацию вызывает и простаглицлин [23]. Однако то обстоятельство, что в условиях блокады синтеза NO и простаглицлинов стимуляция эндотелия многих сосудов все же способна вызвать гиперполяризацию сосудистых гладких мышц, послужило основанием назвать это соединение неизвестной природы эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF).

В соответствии с этим NO, эйкозаноиды и эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF) были идентифицированы, как главные релаксирующие факторы эндотелиального происхождения.

Эйкозаноиды и другие эндотелиальные факторы гиперполяризации (EDHF), очевидно, обладают слабым влиянием на величину среднего артериального давления (АД ср.) и базальный кровоток, так как блокада синтеза только эндотелиального NO in vivo приводит к увеличению среднего артериального давления, приблизительно, на 50 мм рт.ст. и снижению базального кровотока во всех сосудистых регионах. Следовательно, NO является основным регулятором базального тонуса.

Напротив, несмотря на то, что все ингибиторы NO-синтазы полностью устраняют агонист-индуцируемое увеличение просвета больших сосудов, их влияние в маленьких сосудах значительно менее выражено. Этот устойчивый к действию индометацина и блокаторов NO-синтазы эффект может быть обусловлен действием EDHF.

**Калиевые каналы и эндотелийзависимая гиперполяризация.** Эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудистой стенки содержат уникальную популяцию  $K^+$  каналов, кодируемых пятью семействами генов. Это (1) inwardly rectifying  $K_{ir}$  каналы (внутренне очищающие калиевые каналы), потенциалзависимые  $K^+$  каналы и три типа активируемых  $Ca^{2+}$  калиевых каналов ( $SK_{Ca}$  – активируемые кальцием калиевые каналы малой проводимости,  $IK_{Ca}$  – активируемые кальцием калиевые каналы средней проводимости,  $BK_{Ca}$  – активируемые кальцием калиевые каналы большой проводимости). Кроме того, выделяют АТФ-чувствительные калиевые каналы ( $K_{ATP}$ ). Экспрессия данных семейств генов в эндотелиоцитах и гладкомышечных клетках изменяется во время сердечно-сосудистых заболеваний, тем самым приводя к изменению состава калиевых каналов в мембране и нарушению вазодилатации [10].

Величина эндотелийзависимой гиперполяризации гладкомышечных клеток тесно коррелирует с изменением внутриклеточной концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в эндотелиальных клетках. Однако комбинация харибдотоксина (блокатор  $IK_{Ca}$ ) и апамина (блокатор  $SK_{Ca}$ ), а также значительное увеличение внеклеточной концентрации ионов  $K^+$ , подавляют гиперполяризацию гладких миоцитов. Электрофизиологически и фармакологически в свежеизолированных эндотелиальных клетках уже охарактеризованы  $IK_{Ca}$  и  $SK_{Ca}$  каналы. Напротив,  $BK_{Ca}$  каналы, главным образом, представлены в гладкомышечной клетке и почти отсутствуют в эндотелиальной. Это важно, так как ответ, который блокируется ибериотоксином (специфическим блокатором  $BK_{Ca}$ , но не  $IK_{Ca}$ ) может быть объяснен только диффузией медиатора действующего на гладкомышечные клетки (исключение составляют небольшое количество эндотелиальных клеток, которые способны экспрессировать  $BK_{Ca}$ ). Однако большинство ответов, вызываемых EDHF не чувствительны к одному ибериотоксину.

Существует несколько уникальных особенностей, которые отличают эндотелиоциты и гладкомышечные клетки от кардиомиоцитов и нейронов. Во-первых, из-за того, что в их мембране отсутствуют потенциалзависимые натриевые каналы, обеспечивающие вход ионов натрия в клетку, деполяризация эндотелиальных клеток возникает благодаря подавлению выхода калия из клетки. Во-вторых, ионы  $Ca^{2+}$  входят в эндотелиоцит через кальциевые каналы, нечувствительные к изменению разности потенциалов. В-третьих, мембранный потенциал покоя в эндотелиальных и гладкомышечных клетках находится в пределах

от  $-35$  до  $-60$  мВ, что значительно меньше, чем в кардиомиоцитах и нейронах (от  $-70$  до  $-90$  мВ). В- четвертых, благодаря наличию плотных соединений (gap junction) эндотелиоциты и гладкомышечные клетки электрически сопряжены между собой. Это позволяет ионам проникать в соседние клетки, и таким образом координировать электрические события и уровень возбудимости в пределах сосудистой стенки.

Гиперполяризация мембраны эндотелиоцита, возникающая после открытия калиевых каналов, приводит к поступлению ионов кальция внутрь клетки и высвобождению вазодилаторных субстанций. В тоже время, увеличение проницаемости калиевых каналов, находящихся в мембране гладкомышечной клетки, сопровождается уменьшением поступления в нее кальция. Это противоречие связано с тем, что в мембранах гладкомышечных клеток и эндотелиоцитов экспрессируются различные по свойствам кальциевые каналы. В эндотелиальных клетках преимущественно находятся нечувствительные к изменению мембранного потенциала кальциевые каналы [20]. Вызываемая выходом калия гиперполяризация мембран эндотелиоцитов приводит к увеличению электрического градиента, благодаря которому ионы  $\text{Ca}^{2+}$  через катионные каналы входят в клетку. Следовательно, в цитоплазме эндотелиоцита увеличивается концентрация  $\text{Ca}^{2+}$ , активируется синтез и высвобождение вазодилаторных метаболитов. В тоже время гиперполяризация мембраны гладкомышечной клетки, вызванная увеличением проницаемости калиевых каналов, сопровождается закрытием потенциалзависимых  $\text{Ca}^{2+}$  каналов и развитием вазодилатации.

Таким образом, благодаря экспрессии различных типов кальциевых каналов гиперполяризация эндотелиоцитов увеличивает вход  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь клетки и активирует синтез и высвобождение вазодилаторных субстанций, а в гладкомышечных клетках — наоборот, уменьшает вход  $\text{Ca}^{2+}$ , что также приводит к расслаблению гладкой мышцы и расширению сосуда.

**Монооксид азота.** Появление блокаторов NO-синтазы позволило детально изучить *in vitro* и *in vivo* роль NO в регуляции сосудистого тонуса [22,25,30,7]. Из этих экспериментов стало очевидно, что *in vivo* NO постоянно высвобождается из эндотелия, а также его образование увеличивается в ответ на стимуляцию эндотелиальной клетки веществами, циркулирующими в крови или в результате напряжения сдвига, возникающего на эндотелии.

Таким образом, NO имеет важное значение в обеспечении адекватной перфузии тканей [7], что подтверждает его функцию *in vivo*. Вклад NO в агонистиндуцируемую вазодилатацию *in vivo* является гетерогенным, зависит от сосудистого региона [8] и от калибра сосуда [32,21]. Главным образом NO вносит вклад в химически индуцируемую (обычно ацетилхолином) вазодилатацию больших коронарных артерий

человека, в то время как EDHF имеет важное значение в регуляции тонуса артериол малого диаметра [15]. Наблюдения, выполненные на интактных животных, подтвердили важную роль EDHF в регуляции диаметра маленьких сосудов *in vitro* [13,9,27,12]. Кроме того, было показано, что, по крайней мере, в некоторых артериях NO может подавлять доступность и эффективность EDHF [14,1].

Таким образом, нарушение биодоступности NO, которое наблюдается при различных заболеваниях, выявляет действие EDHF. Главная роль EDHF заключается в том, чтобы компенсировать ослабление влияния NO [29].

**Простациклин** это второй известный продукт эндотелиального происхождения, который может вызывать гиперполяризацию и расслабление сосудистой гладкой мышцы. Расслабление гладкомышечных клеток происходит благодаря увеличению внутриклеточной концентрации ц-АМФ [18,28]. Кроме того, релаксирующий эффект простациклина может усиливаться оксидом азота. Это возможно благодаря тому, что оксид азота может действовать в качестве ингибитора фосфодиэстеразы - фермента разрушающего ц-АМФ [31]. ц-АМФ также способен открывать АТФ активируемые калиевые каналы в мембране гладких миоцитов (К АТФ) в результате чего увеличивается выход ионов калия из клетки и возникает гиперполяризация [19]. Следовательно, простациклин отвечает всем требованиям, предъявляемым к EDHF. Однако в большинстве случаев эндотелийзависимая гиперполяризация сосудистой гадкой мышцы является устойчивой к действию блокаторов синтеза простагландинов.

**Эпоксикозотриеновые кислоты (11-12 EET).** Далее была установлена роль эндотелиальной цитохром P450 монооксигеназы в модуляции эндотелийзависимой гиперполяризации в коронарных сосудах различных видов животных. Первым крупным достижением было осуществление синтеза и выяснение свойств специфического антагониста эпоксикозатриеновой кислоты 14-15-эпоксикозо-5Z-моноеновой кислоты (14-15-EEZE) и его метилсульфонимидного производного. Антагонист ингибировал эндотелийзависимое расслабление и устойчивую к ингибиторам NO-синтазы и циклооксигеназы гиперполяризацию. Мишень (рецептор, канал или фермент) действия 14-15-EEZE все еще неизвестна (эндотелий или гладкомышечная клетка). Более того, уже выявлено влияние 14-15-EEZE на SK<sub>Ca</sub> и IK<sub>Ca</sub>. Таким образом, это соединение может стать инструментом для точной идентификации роли EET в EDHF-опосредуемых ответах.

Тот факт, что в условиях ингибирования NO-синтазы и циклооксигеназы наблюдается подавляемое блокатором цитохром P450 монооксигеназы, ацетилхолинзависимое расслабление сосудов *m.cremaster* хомячка, позволяет предположить, что в данном сосудистом ложе имеет место высвобождение EET. Подобно этому в артериолах *m.gracilis* самок

мышей, с отсутствующими генами NO-синтазы, shear stress также вызывает высвобождение продукта цитохрома P450 эпоксигеназы. Этот факт подтверждается тем, что циклическое растяжение и shear stress увеличивают экспрессию и активацию цитохром P450 2C в эндотелиальных клетках.

Дополнительная роль ЕЕТ заключается в том, что он вызывает гиперполяризацию тромбоцитов, а в мозговом кровообращении производное астроцитов 8,9-ЕЕТ оказывает ангиогенный эффект и способствует пролиферации эндотелиоцитов.

**Ионы  $K^+$ .** Впервые на препаратах мезентериальной и печеночной артериях было показано, что через эндотелиальные калиевые каналы ионы калия выходят и накапливаются во внеклеточном пространстве, тем самым вызывая гиперполяризацию окружающих гладких мышц [5]. Этот механизм также наблюдается при EDHF-опосредуемом ответе печеночной артерии крысы и людей, также как и в маленьких коронарных артериях свиньи. В гладкомышечных клетках артерий крысы имеются две мишени, на которые действуют ионы  $K^+$ , высвободившиеся из эндотелиоцитов,  $Kir$  и  $Na^+/K^+$  АТФ-аза. Это влияние ионов  $K^+$  на мембранный потенциал, вызывает гиперполяризацию (и расслабление гладкомышечных клеток). Подобный механизм может объяснить тот факт, что ионы калия действуют как EDHF и в деполяризованных тканях устраняют EDHF-опосредуемый ответ.

**Пероксид водорода.** Новым является то, что  $H_2O_2$  является EDHF не только в кровеносных сосудах мыши [16], но и также в коронарных сосудах собаки и в мезентериальной артерии человека [17]. Необходимо еще определить, что вызываемая  $H_2O_2$  эндотелийзависимая гиперполяризация (релаксация), в равной степени чувствительна к комбинации харибдотоксина+апамина, а также одного ибериотоксина или его сочетания с апамином.

**Электротоническое распространение гиперполяризации от эндотелия к гладкомышечным клеткам (gap junctions).** Альтернативной точкой зрения является то, что чувствительная к харибдотоксину+апамину гиперполяризация, возникающая в эндотелиальных клетках, распространяется на подлежащую гладкую мышцу через gap junctions (плотные контакты) увеличивая образование EDHF. Трудность наблюдения передачи данной гиперполяризации между этими клетками оставляет многие вопросы открытыми. В мезентериальной артерии крысы, среди полностью изученных in vitro сосудов, ЕЕТ-зависимый EDHF вносит заметный вклад в развитие

эндотелийзависимой вазодилатации, который может обеспечить полное расслабление и является чувствительным к коктейлю харибдотоксин+апамин.[34,24,5,4,33]. Возможность прямого внутриклеточного распространения широко обсуждается в литературе, а также служит подтверждением существования пентоламинарного миоэндотелиального плотного контакта (gap junctions) [11,26]. Более того, пептидный ингибитор плотных контактов подавлял, но не устранял действие EDHF на гладкую мышцу. [26]

Благодаря использованию ингибиторов появились доказательства вовлечения миоэндотелиальных плотных контактов почечных сосудов в механизм действия EDHF *in vivo* [3]. Это исследование показало, что пептидные ингибиторы не только блокируют вызываемое ацетилхолином, обусловленное EDHF увеличение кровотока, но также и снижают базальный кровоток в этом сосудистом ложе.

В последние несколько лет появились данные, касающиеся роли межклеточных контактов в распространении гиперполяризации. Плотные контакты между эндотелиальными клетками облегчают продольное распространение вызванной агонистами как гиперполяризации, так и расслабления, в то время как плотные контакты между гладкомышечными клетками, возможно, благодаря диффузии инозитол-3-фосфата или ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , координируют базальный тонус наполненных артериоларных сегментов. Эти соединения, характеризующиеся пенталаминарной структурой, находятся между прилегающими к эндотелию гладкомышечными клетками, встречаются в кровеносных сосудах (мезентериальная артерия крысы), в которых показана эндотелийзависимое расслабление (гиперполяризация), устойчивое к комбинации ингибиторов циклооксигеназы и NO-синтазы. Напротив, в кровеносных сосудах (бедренная артерия крысы), в которых подобный ответ не наблюдается, миоэндотелиальные плотные контакты отсутствуют. Дальнейшее подтверждение обязательного участия миоэндотелиальных плотных контактов в EDHF-опосредуемом ответе, наблюдающемся в мезентериальной артерии крысы, получено при наблюдении вызываемой ацетилхолином гиперполяризации эндотелиальных клеток, как мезентериальной, так и бедренной артерии, а гиперполяризация гладкомышечных клеток только в мезентериальной артерии. Таким образом, регуляция экспрессии миоэндотелиальных плотных контактов

может объяснить компенсаторное возрастание роли EDHF-опосредуемого ответа в хвостовой артерии гипертензивных крыс. Является ли плотный контакт местом преимущественного переноса электрических зарядов или молекул-посредников (EDHF) все еще остается нерешенным вопросом. Однако образование циклического АМФ, несомненно, вовлечено в данный ответ благодаря вызываемому им увеличению проницаемости миоэндотелиальных и гомоклеточных плотных контактов.

**Физиологическая и патофизиологическая роль EDHF-опосредуемых ответов.** Два главных факта указывают на роль EDHF-опосредуемого ответа в регуляции сосудистой системы. Во-первых, у анестезированных крыс блокада NO-синтазы увеличивает базальную проводимость в мезентериальном сосудистом ложе и сосудах нижней половины туловища. Сочетанное локальное применение харибдотоксина+апамина не оказывало влияние ни в одном сосудистом ложе. Однако вызываемое ацетилхолином увеличение проводимости было чувствительно как к блокаде NO-синтазы так и к комбинации харибдотоксина+апамина (но не ибериотоксину). Это указывает на то, что EDHF-опосредуемый ответ вносит небольшой вклад в базальную проводимость. Во-вторых, в изолированных мезентериальных артериях крысы, находящихся в условиях повышенной экспрессии SK<sub>Ca</sub> (X3), чувствительность к фенилэфрину снижается, по сравнению с животными с нормальным содержанием калиевых каналов. Этот эффект блокировался комбинацией харибдотоксин+апамин. У этих животных диаметр кровеносных сосудов увеличивался, а плотность артерий становилась больше. Подавление повышенной экспрессии калиевых каналов доксициклином приводит к увеличению кровяного давления и выраженному снижению абсолютного значения мембранного потенциала гладкомышечных клеток.

При различных заболеваниях сосудов наблюдается снижение EDHF-опосредуемых ответов. Эксперименты на изолированных артериях человека, полученных из биоптатов миометрии показали, что у беременных женщин с преэклампсией имеются специфические нарушения EDHF-опосредуемой вазодилатации. Более того, существуют доказательства об улучшении EDHF-опосредуемого ответа благодаря введению крысам с удаленными яичниками эстрогенов и старым крысам блокаторов ангиотензинпревращающего фермента.



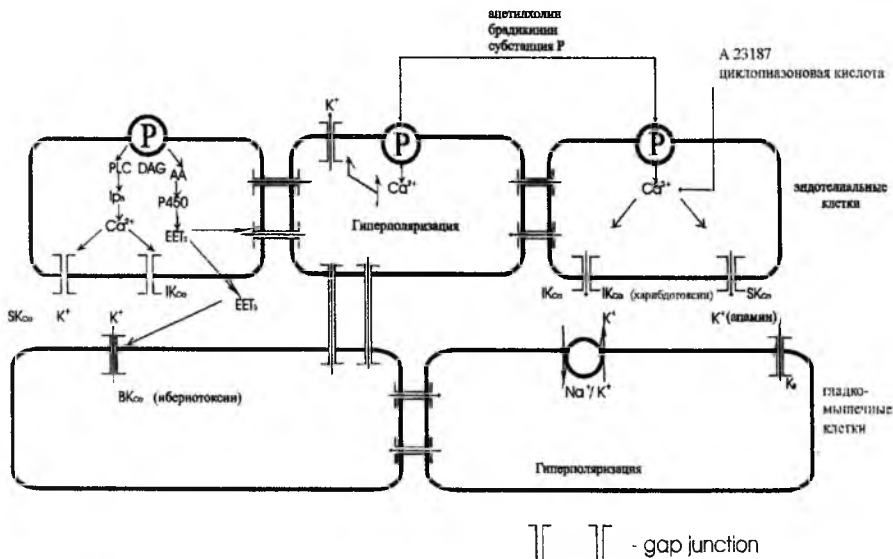


Рис. Эндотелиальный фактор гиперполяризации (EDHF). EDHF-опосредуемый ответ сосуда начинается с момента увеличения внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в эндотелии. Это приводит к активации  $\text{SK}_{\text{Ca}}$  и  $\text{IK}_{\text{Ca}}$  каналов, вызывая гиперполяризацию эндотелиоцитов. Затем гиперполяризация эндотелиоцитов либо через миоэндотелиальные gap junctions распространяется на прилегающие гладкомышечные клетки и/или благодаря выходу в межклеточное пространство ионов  $\text{K}^+$  через  $\text{SK}_{\text{Ca}}$  и  $\text{IK}_{\text{Ca}}$  каналы вызывает гиперполяризацию гладких миоцитов посредством активации  $\text{K}_{\text{ir}}$  каналов и/или  $\text{Na/K}$  АТФазы. В некоторых кровеносных сосудах, таких как большие коронарные артерии, в эндотелии активируется цитохром  $\text{P}_{450}$ , что приводит к высвобождению  $\text{EET}_{(s)}$ , которые могут быть ступенью в регуляции внутриклеточной концентрации  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , состояния  $\text{K}_{\text{Ca}}$  каналов или сообщения в gap junctions. Высвобождение  $\text{EET}_{(s)}$  и последующая активация  $\text{BK}_{\text{Ca}}$  каналов в гладкомышечных клетках, по-видимому, не является основным EDHF-опосредуемым ответом в большинстве кровеносных сосудов. Эпоксизикозотетраеновая кислота ( $\text{EET}$ ), инозитолтрифосфат,  $\text{P}_{450}$  – монооксигеназа, P –рецептор. Ибериотоксин (ИБТ) – специфический ингибитор кальцийзависимых калиевых каналов большой проводимости. Харибдотоксин (ХБТ) – ингибитор кальцийзависимых калиевых каналов большой и средней проводимости ( $\text{IK}^{+}_{\text{Ca}^{2+}}$ ) и потенциалзависимых калиевых каналов. Апамин – специфический блокатор кальцийзависимых калиевых каналов малой проводимости ( $\text{SK}^{+}_{\text{Ca}^{2+}}$ ). Барий ( $\text{Ba}^{2+}$ ) в микромолярных концентрациях является специфическим ингибитором калиевых каналов ( $\text{K}_{\text{ir}}$ ).

### Заключение.

Не так давно о природе EDHF было столько гипотез, сколько ученых работали в этом направлении. В настоящее время получены доказательства о том, что существует универсальный механизм, который позволяет объяснить большинство ответов, являющихся следствием действия EDHF и наблюдающихся во всех изучаемых кровеносных сосудах и видах животных. Описан феномен эндотелийзависимой гиперполяризации, согласно которому, во-первых, в результате увеличения внутриклеточной концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в мембране эндотелиоцита активируются  $\text{SK}_{\text{Ca}}$  и/или

IK<sub>Ca</sub> каналы; во-вторых, высвобождаются эндотелиальные вазорелаксирующие субстанции. В результате этого последовательно возникает гиперполяризация эндотелиальных и гладкомышечных клеток. В эндотелии характер активации калиевых каналов и увеличение проводимости в плотных контактах может зависеть от вида изучаемой ткани и состояния эндотелиальной цитохром P450 монооксигеназы. Через миоэндотелиальные плотные контакты эндотелиальная гиперполяризация электротонически распространяется на прилегающие гладкомышечные клетки, особенно в кровеносных сосудах, где эти два типа клеток формируют синцитий. Кроме того, выходящие через открытые SK<sub>Ca</sub> и IK<sub>Ca</sub> каналы ионы K<sup>+</sup> могут вызывать гиперполяризацию подлежащих гладкомышечных клеток, активируя Kir-каналы и/или Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФ-азу. Эти механизмы могут иметь место одновременно, последовательно и действовать энергично. Соотношение различных механизмов будет зависеть от разных параметров, включая состояние гладкомышечных клеток, плотность миоэндотелиальных плотных контактов, уровень экспрессии изоформ цитохром P450 монооксигеназы, Kir и Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> АТФ-азы.

### *Литература*

1. Bauersachs J., Popp R., Hecker M. et al. Nitric oxide attenuates the release of endothelium-derived hyperpolarizing factor // *Circulation*. - 1996. - Vol. 94. - P.3341-3347.
2. Bolton T.B., Lang R.J., Takewaki T. Mechanisms of action of noradrenaline and carbachol on smooth muscle of guinea-pig anterior mesenteric artery // *J. Physiol.* - 1984. Vol.351. - P.549-572.
3. De Vriese A.S., Van de Voorde I., Lameire N.H. Effects of connexin-mimetic peptides on nitric oxide synthase- and cyclooxygenase-independent renal vasodilation // *Kidney Int.* - 2002. - Vol.61. - P.177-185.
4. Doughty J.M., Plane E., Langton P.D. Charybdotoxin and apamin block EDHF in rat mesenteric artery if selectively applied to the endothelium // *Am. J. Physiol.* - 1999. - Vol.276. - P.1107-1112.
5. Edwards G., Weston A.H. Endothelium-derived hyperpolarizing factor - a critical appraisal // *Prog. Drug. Res.* - 1998. - Vol.50. - P.107-133.
6. Furchgott R.F., Zavadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature*.- 1980.- Vol.299.-P.373-376.
7. Gardiner S.M., Compton A.M., Bennett T. et al. Regional haemodynamic changes during oral ingestion of NG-monomethyl-L-arginine or NG-nitro-L-arginine methyl ester in conscious Brattleboro rats // *Br. J. Pharmacol.* - 1990. - Vol.101. - P.10-12.

8. Gardiner S.M., Kemp P.A., Bennett T. Effect of NG-nitro-L-arginine methyl ester on vasodilator responses to acetylcholine, 5'-N-ethylcarboxamidoadenosine or salbutamol in conscious rats // *Br. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol.103. – P.1725-1732.
9. Garland C.J., Plane F., Kemp B.K. et al. Endothelium-dependent hyperpolarization: a role in the control of vascular tone // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1995. – Vol.16. – P.23-30.
10. Gauthier K., Rusch N. Potassium channels and membrane potential in vascular endothelial and smooth muscle cells // *EDHF.* – 2002. – Taylor and Francis, 2003. – P.1-12.
11. Hill C.E., Hickey H., Sandow S.L. Role of gap junctions in acetylcholine-induced vasodilatation of proximal and distal arteries of the rat mesentery // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 2000. – Vol.81. – P.122-127.
12. Hill C.E., Phillips J.K., Sandow S.L. Heterogeneous control of blood flow amongst different vascular beds // *Med. Res. Rev.* – 2001. – Vol.21. – P.1-60.
13. Hwa J.J., Ghibaudi L., Williams P. et al. Comparison of acetylcholine-dependent relaxation in large and small arteries of rat mesenteric vascular bed // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol.266. – P.H952-H958.
14. Kilpatrick E.V., Cocks T.M. Evidence for differential roles of nitric oxide (NO) and hyperpolarization in endothelium-dependent relaxation of pig isolated coronary artery // *Br. J. Pharmacol.* – 1994. – Vol.112. – P.557-565.
15. Lefroy D.C., Crake T., Uren N.G. et al. Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on epicardial coronary artery calibre and coronary blood flow in humans // *Circulation.* – 1993. – Vol.88. – P.43-54.
16. Matoba T., Shimokawa H., Nakashima M. et al. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in mice // *J. Clin. Invest.* – 2000. – Vol.106. – P.1521-1530.
17. Matoba T., Shimokawa H.C. Hydrogen peroxide is an endothelium-derived hyperpolarizing factor in human mesenteric arteries // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2002. – Vol.290. – P.909-913.
18. Moncada S., Gryglewski R.J., Bunting S. et al. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation // *Nature.* – 1976. – Vol.263. – P.663-665.
19. Nakashima M., Mombouli J.V., Taylor A.A. et al. Endothelium-dependent hyperpolarization caused by bradykinin in human coronary arteries // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol.92. – P.2867-2871.
20. Nilius, B., Viana, F., Droogmans, G. Ion channels in vascular endothelium // *Annu. Rev. Physiol.* – 1997a. – Vol.59. – P.145-170.
21. Nishikawa Y., Stepp D.W., Chilian W.M. In vivo location and mechanism of EDHF-mediated vasodilation in canine coronary microcirculation // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol.277. – P.H1252-H1259.

22. Palmer R.M.J., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature*. – 1987. – Vol.327. – P.524-526.
23. Parkinson H.C., Chow J.M., Evans R.G. et al. Role for endothelium-derived hyperpolarizing factor in vascular tone in rat mesenteric and hindlimb circulations in vivo // *J. Physiol.* – 2002. – Vol.542. – P.929-937.
24. Plane F., Holland M., Waldron G.J. et al. Evidence that anandamide and EDHF act via different mechanisms in rat isolated mesenteric arteries // *Br. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol.121. – P.1509-1511.
25. Rees D.D., Palmer R.M.J., Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1989. – Vol.86. – P.3375-3378.
26. Sandoz S.L., Tare M., Coleman H.A. et al. Involvement of myoendothelial gap junctions in the actions of endothelium-derived hyperpolarizing factor // *Circ. Res.* – 2002. – Vol.90. – P.1108-1113.
27. Shimokawa H., Yasutake H., Fujii K. et al. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium-dependent relaxations in rat mesenteric circulation // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1996. – Vol.28. – P.703-711.
28. Singer, H.A., Saye, J.A., Peach, M.J. Effects of cytochrome P-450 inhibitors on endothelium-dependent relaxation in rabbit aorta // *Blood Vessels*. – 1984. – Vol.21. – P.223-230.
29. Taddei S., Ghiadoni L., Virdis A. et al. Vasodilation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired nitric oxide availability in essential hypertensive patients // *Circulation*. – 1999. – Vol.100. – P.1400-1405.
30. Vallance P., Collier J., Moncada S. Effect of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man // *Lancet*. ii. – 1989. – P.997-1000.
31. Weigert L., Schini B., Vanhoutte P.M. Endothelium dependent potentiation of the relaxation of the rat aorta to isoproterenol // *Life Sci. Adv.* -1996.
32. Widman M.D., Weintraub N.L., Fudge J.L. et al. Cytochrome P-450 pathway in acetylcholine-induced canine coronary microvascular vasodilation in vivo // *Am. J. Physiol.* – 1998. – Vol.274. – P.H283-H289.
33. Wigg S.J., Tare M., Tonta M.A. et al. Comparison of effects of diabetes mellitus on an EDHF-dependent and an EDHF-independent artery // *Am. J. Physiol.* – 2001. – Vol.281. – P.H232-H240.
34. Zygmunt P.M., Ryman T., Hogestatt E.D. Regional differences in endothelium-dependent relaxation in the rat - contribution of nitric oxide and nitric oxide-independent mechanisms // *Acta Physiol. Scand.* – 1995. Vol.155. – P.257-266.